

# **BIOETICA: “ETICA GENETICA”. SPERIMENTAZIONE, CLONAZIONE, MANIPOLAZIONE GENETICA...**

Con il termine generico di **ingegneria genetica** (più propriamente **tecnologie del DNA ricombinante**) si fa riferimento ad un insieme molto eterogeneo di tecniche che permettono di isolare geni, modificarli, introdurli e esprimerli anche in un ospite eterologo (differente dall'ospite originale).

L'ingegneria genetica permette anche di alterare la sequenza del gene originale e di produrne uno più adatto a rispondere ad esigenze specifiche, come avviene ad esempio per quanto riguarda gli OGM.

Gli interventi possono avere le seguenti finalità:

- diagnostiche (attitudinali, prematrimoniali, preconcezionali...)
- terapeutiche
- produttive
- alterative

## **1. Il Progetto Genoma Umano (HUGO, HUMAN Genome Organization)**

Si pensava che la specie umana avesse centinaia di migliaia di geni. Ne sono stati invece contati circa 30.000 (25.000 secondo ultime ricerche), da confrontarsi con i circa 28.000 di una pianta e i 18.000 di un verme.

Enorme quantità di materiale (97%?) di cui non conosciamo ancora funzionamento e scopo (junk DNA).

Le questioni sollevate:

- Possibilità di discriminazione
- Accesso e uso dei brevetti
- Riduzione essere umano a sequenza DNA
- Annullamento altri valori

Le linee guida che HUGO ha adottato:

- Riconoscimento del genoma come patrimonio dell'umanità intera
- Adesione a norme internazionali su diritti uomo
- Rispetto per valori, tradizioni, religione di chi è soggetto di ricerche genetiche
- Accettazione e rivendicazione dignità e libertà umana

## 2. LA CLONAZIONE

### **a) Tecnica:**

- Estrazione del nucleo di cellula uovo non fecondata (enucleazione)
- Fusione (shock elettrico) di cellula non germinale di chi si vuole clonare
- Trasferimento dell'embrione in utero

### **b) Clonazione di animali**

Obiettivi:

- Allevare in modo rapido i migliori animali ("replicazione dell'eccellenza")
- Salvare specie in via d'estinzione
- Produrre cloni di animali transgenici per studiare patologie o utilizzarli per trapianti senza fenomeno rigetto

Regole prudenziali:

- La clonazione di animali (o piante) deve essere finalizzata al benessere dell'uomo e dell'ecosistema
- Gli animali non devono subire maltrattamenti ingiustificati o sproporzionati
- Occorre salvaguardare la biodiversità
- Occorre salvaguardare la barriera interspecie che protegge uomo da malattie animali.

### **c) Clonazione umana**

Possibili obiettivi:

- Replicare individui di grande "forza" o "bellezza"
- Replicare individui sani per evitare malattie ereditarie
- Produrre soggetti identici per fini sperimentali o come "riserva" (di organi o cellule) lasciando il "doppio" allo stato di embrione

### **d) Rifiuto della clonazione**

- Riduzione dell'uomo a mezzo
- Violazione al diritto all'unicità genetica
- Violazione al diritto di non sapere

\* Comitato Nazionale di Bioetica, *La clonazione come problema bioetico*, in *Medicina e morale* 2 (1997) 360-362.

- La nascita è solo questione biologica spezzando il legame tra generazione e coppia (Ruolo del maschio?)
- Dominio del produttore su oggetto prodotto (non solo manipolazione ma anche programmazione)

\* H. Jonas, *Tecnica, medicina e etica – Prassi del principio di responsabilità*, Torino 1997, 136-138.

## 3. LE CELLULE STAMINALI

- "Stame" = "ceppo, origine, stipite"
- Sono cellule primitive non specializzate dotate della singolare capacità di trasformarsi in qualunque altro tipo di cellula del corpo.
- *Autorinnovamento*: capacità di compiere un numero illimitato di cicli replicativi mantenendo il medesimo stadio differenziativo
- *Potenza*: capacità di dare origine a una o più specie cellulari

I “tipi” di cellule staminali:

**Totipotenti:** da queste cellule può svilupparsi un organismo completo. Si perde la caratteristica quando la cellula fecondata diventa morula (16 cellule – 3 giorno).

**Pluripotenti:** possono dare vita a tutti i tipi di cellule dei tessuti di un individuo adulto, ma non a cellule che compongono i tessuti extra-embryonari (5 - 8 giorno).

**Multipotenti:** possono specializzarsi in diversi tipi di tessuto, ma non in tutti (cellule fetali)

**Unipotenti:** possono specializzarsi in un solo tipo di cellula.

Questioni:

- Accessibilità dei vantaggi terapeutici senza discriminazioni
- Commercializzazione e brevettazione
- Diritto a sapere origine cellule
- Diritto al rifiuto (come trasfusioni)

Punti di accordo

- Tutte posizioni morali concordano su utilizzo cellule staminali:
  - Di individuo adulto
  - Dal cordone ombelicale / liquido amniotico
  - Di aborto spontaneo o volontario purché vi sia consenso libero e informato donna e non siano consentite la commerciabilità e la brevettabilità

Punti di divergenza

- È moralmente lecito produrre e / o utilizzare embrioni umani viventi per la preparazione delle staminali?
- È moralmente lecita la “clonazione terapeutica”?
- È moralmente lecito utilizzare le cellule staminali fornite da altri ricercatori o reperibili in commercio?

La risposta, da parte cattolica, è negativa su tutti e tre i punti (cfr. documento finale), ma anche molti bioeticisti non cattolici concordano sulle risposte negative. Il punto discriminante nella risposta è dato dal modo di intendere lo statuto dell’embrione.

## 4. LA SPERIMENTAZIONE

La sperimentazione (di nuove terapie farmacologiche, chirurgiche, trattamenti combinatori...) è suddivisa in tre fasi:

I.: laboratorio,

II. sperimentazione su animali;

III: sperimentazione sull’uomo.

È necessaria:

- per il metodo propriamente sperimentale della medicina;

- le fasi I e II non sono sufficienti (seppur necessarie) per confermare la validità o meno di una pratica terapeutica.

La sperimentazione è quindi scientificamente necessaria e può essere moralmente positiva (in virtù del principio di solidarietà), ma va valutata seriamente perché può violare i diritti dell’uomo.

Si distingue in: sperimentazione oggettiva (quella incentrata sul farmaco e gli effetti) e quella soggettiva (in cui il medico deve imparare a conoscere proprietà, dosi e modalità di impiego del farmaco e il soggetto è coinvolto). Si distingue anche la sperimentazione su un soggetto malato (terapeutica) e su un soggetto sano (non terapeutica).

#### **a) Sperimentazione oggettiva:**

- viene indicato un nuovo farmaco
- viene designata la forma morbosa per cui tale farmaco potrebbe risultare utile
- si studiano le modalità della sua miglior applicazione con il minimo di effetti collaterali
- viene dato il via all'impiego della sperimentazione e, dopo un certo periodo, viene fatto un bilancio sugli effetti collaterali
- si chiude il periodo sperimentale quando il farmaco (trattamento, prodotto...) giunge ad uno stadio di affidabilità.

#### **b) Sperimentazione soggettiva:**

- principio di solidarietà
- principio di tutela della vita umana
- consenso libero e informato
- principio di totalità

#### **c) aspetti legislativi**

Il codice di deontologia medica presenta questi articoli:

n- 43: afferma la legittimità della sperimentazione sugli animali e sugli uomini;

n- 44: stabilisce il consenso esplicito e scritto per la sperimentazione. Per i minori e gli incapaci è ammessa solo la sperimentazione terapeutica;

n- 45: vieta quella sperimentazione terapeutica su soggetti sani che possa procurare danni permanenti o pericolo di vita;

n- 46: prevede che la sperimentazione terapeutica sia attuata per il maggior bene del paziente e che a questi non manchino i benefici delle cure consolidate;

n- 47: stabilisce la controllabilità dei fini della sperimentazione.

#### **d) conseguenze operative**

- è dovere dello Stato promuovere (finanziare) e regolare la ricerca biomedica per il suo alto significato morale; la mancanza di cure adeguate è come la mancanza di cibo;
- le fasi precedenti a quella sull'uomo devono essere le più accurate possibili per diminuire i rischi in fase di sperimentazione;
- si deve esigere il meglio in termini di competenza tecnica e morale del personale addetto alla sperimentazione;
- il rischio accettabile è quello proporzionato;
- il consenso informato va richiesto nel modo più rigoroso possibile se si tratta di sperimentazione non terapeutica, mentre si deve valutare caso per caso in presenza di sperimentazione terapeutica (anche se è comunque necessaria);
- la tutela e la riservatezza devono essere costantemente garantiti;
- i farmaci placebo vanno usati correttamente e comunque non devono lasciare il paziente privo di cure a lui necessarie.

## **1. Pontificia Accademia per la Vita, dichiarazione sulla produzione e sull'uso scientifico e terapeutico delle cellule staminali embrionali umane**

La finalità di questo documento è di portare un contributo al dibattito che si sta sviluppando e ampliando nella letteratura scientifica ed etica e nell'opinione pubblica sulla produzione e utilizzazione delle *cellule staminali embrionali*. A seguito, infatti, della crescente rilevanza che va assumendo il dibattito sui loro limiti e liceità, si impone, una riflessione che ne ponga in luce le implicazioni etiche.

In una prima parte, saranno esposti molto brevemente i dati più recenti offerti dalla scienza sulle cellule staminali, e dalla biotecnologia sulla loro produzione e uso. In una seconda parte, si richiamerà l'attenzione sopra i più rilevanti problemi etici sollevati da queste nuove scoperte e applicazioni.

### **ASPETTI SCIENTIFICI**

Una *definizione* comunemente accettata di «cellula staminale» - anche se alcuni aspetti richiedono ancora un maggior approfondimento - è quella di una cellula che ha due caratteristiche: 1) la *capacità di auto-rinnovamento illimitato* o prolungato, cioè di riprodursi a lungo senza differenziarsi; e 2) la *capacità di dare origine a cellule progenitrici* di transito, con capacità proliferativa limitata, dalle quali discendono *popolazioni di cellule altamente differenziate* (nervose, muscolari, ematiche, ecc.). Da circa 30 anni queste cellule hanno costituito un ampio campo di ricerca sia in tessuti adulti, sia in tessuti embrionali e in colture in vitro di cellule staminali embrionali di animali da esperimento. Ma l'attenzione pubblica ad esse è stata richiamata recentemente da un nuovo traguardo raggiunto: la produzione di *cellule staminali embrionali umane*.

#### ***Le cellule staminali embrionali umane***

La *preparazione di cellule staminali embrionali umane* (ES, ESc, Embryo Stem cells) implica oggi: 1) la *produzione di embrioni umani* e/o la *utilizzazione* di quelli soprannumerari da fecondazione *in vitro* o crioconservati; 2) il loro *sviluppo* fino allo stadio di iniziale blastociste; 3) il *prelevamento* delle cellule dell'embrioblasto o massa cellulare interna (ICM) - operazione che implica la *distruzione dell'embrione*; 4) la *messa in coltura* di tali cellule su un strato di fibroblasti di topo irradiati (feeder) e in adatto terreno, dove si moltiplicano e confluiscono fino alla formazione di colonie dette *embrioidi* (EBs, embryooid bodies); 5) ripetute *messe in coltura* delle cellule delle colonie ottenute, che portano alla formazione di *linee cellulari* capaci di moltiplicarsi indefinitamente conservando le caratteristiche di cellule staminali (ES) per mesi e anni.

Queste, tuttavia, costituiscono soltanto il punto di partenza per la preparazione delle *linee cellulari differenziate*, ossia di cellule le quali possiedono le caratteristiche che assumono nei diversi tessuti (muscolari, nervose, epiteliali, ematiche, germinali, ecc). I metodi per ottenerle sono ancora in studio; ma la inoculazione delle ES umane in animali da esperimento (topo), e la loro coltura *in vitro* in terreno condizionato fino alla confluenza, hanno dimostrato che esse sono capaci di dare origine a cellule differenziate che deriverebbero, nello sviluppo normale, dai tre diversi foglietti embrionali: endoderma (epitelio intestinale), mesoderma (cartilagine, osso, muscolo liscio e striato), ed esoderma (epitelio neurale, epitelio squamoso).

Questi risultati hanno scosso il mondo sia scientifico, sia biotecnologico - in particolare medico e farmacologico - e non meno il mondo commerciale e massmediale: apparivano grandi le speranze che le applicazioni che ne sarebbero seguite avrebbero aperto nuove e più sicure vie per la terapia di gravi malattie; vie che già da anni si stanno cercando. Ma soprattutto fu scosso il mondo politico. Negli Stati Uniti, in particolare, al Congresso, che già da anni si opponeva a sostenere con fondi federali ricerche in cui venissero distrutti embrioni umani, risposero tra l'altro le forti pressioni del NIH (*National Institutes of Health*) per ottenere fondi almeno per utilizzare le cellule staminali prodotte da gruppi privati; e le raccomandazioni da parte del NBAC (*National Bioethics Advisory Committee*), istituito dal Governo

Federale per lo studio del problema, affinché siano dati fondi pubblici non soltanto per la ricerca sulle cellule staminali embrionali, ma anche per la loro produzione; anzi si insiste che sia rescisso definitivamente il bando vigente per legge sull'uso di fondi federali per la ricerca su embrioni umani. Spinte nella stessa direzione si hanno anche in Inghilterra, Giappone, Australia.

### ***La clonazione terapeutica***

Era apparso evidente che l'uso terapeutico delle ES, come tali, aveva dei rischi notevoli, essendo – come si era constatato nella sperimentazione sul topo – tumorigeniche. Sarebbe stato, quindi, necessario preparare linee specializzate di *cellule differenziate* a seconda della necessità; e il tempo richiesto per ottenerle non appariva breve. Ma, anche se si fosse riusciti, sarebbe stato ben difficile essere certi dell'assoluta assenza di cellule staminali nell'inoculo o nell'impianto terapeutico, con i correlativi rischi; e, di più, si sarebbe dovuto ricorrere a ulteriori trattamenti per superare l'incompatibilità immunologica. Per queste ragioni furono proposte tre vie di «*clonazione terapeutica*», atte a preparare cellule staminali embrionali umane pluripotenti con una ben definita informazione genetica, a cui far seguire poi la differenziazione desiderata.

1. *Trasferimento di un nucleo di una cellula di un dato soggetto in un oocita umano enucleato*, seguito da sviluppo embrionale fino allo stadio di blastociste e dalla utilizzazione delle cellule della massa interna (ICM) della stessa per ottenere le ES e, da queste, le cellule differenziate desiderate.

2. *Trasferimento di un nucleo di una cellula di un dato soggetto in un oocita di altro animale*. Un eventuale successo dovrebbe portare - si suppone - allo sviluppo di un embrione umano, da utilizzare come nel caso precedente.

3. *Riprogrammazione del nucleo di una cellula di un dato soggetto fondendolo con il citoplasma di ES*, ottenendo così gli «*cybrids*»: possibilità ancora in studio. Ad ogni modo, anche questa via sembrerebbe esigere la previa preparazione di ES da embrioni umani.

Allo stato attuale, la ricerca scientifica sta puntando preferibilmente sulla prima via, ma è ovvio che, dal punto di vista morale, come vedremo, tutte e tre le soluzioni prospettate sono inaccettabili.

### ***Le cellule staminali adulte***

Dagli studi delle cellule staminali dell'adulto (ASC - Adult Stem Cells ) nel trascorso trentennio era emerso chiaramente che in molti tessuti adulti sono presenti cellule staminali, ma capaci di dare origine solo a cellule proprie di un dato tessuto. Non si pensava, cioè, alla possibilità di una loro riprogrammazione. Negli anni più recenti, invece, si scoprirono anche in vari tessuti umani *cellule staminali pluripotenti* - nel midollo osseo (HSCs), nel cervello (NSCs), nel mesenchima (MSCs) di vari organi e nel sangue del cordone ombelicale (P/CB, placental/Cord blood) - capaci cioè di dare origine a più tipi di cellule, in maggioranza ematiche, muscolari e nervose. Si è visto come riconoscerle, come selezionarle, come sostenerle nello sviluppo e come condurle a formare diversi tipi di cellule mature mediante fattori di crescita e altre proteine regolatrici. Anzi un notevole cammino è già stato percorso in campo sperimentale, applicando anche i più avanzati metodi di ingegneria genetica e biologia molecolare per l'analisi del programma genetico che opera nelle cellule staminali, e per la transduzione di geni desiderati in cellule staminali o progenitrici che, impiantate, sono capaci di restituire le funzioni specifiche a tessuti sofferenti. Basti accennare, sulla base di alcuni lavori citati in nota, che nell'uomo le cellule staminali del midollo osseo, da cui si formano tutte le diverse linee di cellule ematiche, hanno come marcatore di riconoscimento la molecola CD34; e che, purificate, sono capaci di ricostituire la intera popolazione ematica in pazienti che ricevono dosi ablative di radiazioni e di chemioterapia, e questo con velocità proporzionale alla quantità di cellule usate. Anzi, si hanno già indizi sul come guidare lo sviluppo di cellule staminali nervose (NSCs) utilizzando diverse proteine - tra cui la neuroregulina e la proteina 2 osteomorfogena (BMP2, Bone Morphogenetic Protein 2) - che sono capaci di indirizzare le NSCs a diventare neuroni o glia (cellule neuronali di sostegno, produttrici di mielina) o anche a muscolo liscio.

La soddisfazione, pur prudente, con cui si concludono molti dei lavori citati, è un indice delle grandi promesse che le “cellule staminali adulte” riservano per una terapia efficace di tante patologie. Così, D. J. Watt e G. E. Jones affermano: “Le cellule staminali muscolari, sia della linea mioblastica embrionale che adulta, possono diventare cellule di maggior importanza per tessuti diversi da quello originario, ed essere la chiave di terapie future persino per malattie diverse da quelle di origine miogena” (p.93); J.A. Nolte e D.B.Kohn sottolineano: “I progressi nell'uso della transduzione genica nelle cellule staminali

ematopoietiche ha portato a iniziare sperimentazioni cliniche. Le informazioni che se ne otterranno, guideranno futuri sviluppi. In definitiva, la geneterapia potrà permettere di trattare malattie genetiche e acquisite senza le complicazioni dei trapianti di cellule allogeniche” (p. 460); e D.L. Clarke e J. Frisén confermavano: “Questi studi suggeriscono che le cellule staminali nei differenti tessuti adulti possono essere molto più simili di quanto finora pensato alle cellule embrionali umane, fino ad averne in alcuni casi un repertorio molto simile” e “dimostrano che cellule nervose adulte hanno un’ampia capacità di sviluppo, e sono potenzialmente atte ad essere usate per produrre una varietà di tipi cellulari per trapianto in malattie diverse”.

Tutti questi progressi ed i risultati già raggiunti nel campo delle cellule staminali dell’adulto (ASC) lasciano, dunque, intravedere non soltanto la loro grande plasticità, ma anche la loro ampia possibilità di prestazioni, verosimilmente non diversa da quella delle cellule staminali embrionali (ES), dato che la plasticità dipende in gran parte da un controllo genetico, il quale potrebbe essere riprogrammato. Ovviamente, non è ancora possibile porre a confronto i risultati terapeutici ottenuti e ottenibili utilizzando le cellule staminali embrionali e le cellule staminali adulte. Per le seconde sono già in corso, da parte di varie ditte farmaceutiche, delle sperimentazioni cliniche che lasciano intravedere buoni successi e aprono serie speranze per un futuro più o meno prossimo. Per le prime, anche se vari approcci sperimentali danno segnali positivi, la loro applicazione in campo clinico - proprio per i gravi problemi etici e legali connessi - richiede una seria riconsiderazione e un grande senso di responsabilità davanti alla dignità di ogni essere umano.

### PROBLEMI ETICI

Data l’indole del documento, si formulano brevemente i problemi etici essenziali implicati da queste nuove tecnologie, indicandone la risposta che emerge da una attenta e profonda considerazione del soggetto umano dal momento del suo concepimento: considerazione che è alla base della posizione affermata e proposta dal Magistero della Chiesa.

Il **primo problema etico**, fondamentale, può essere formulato così: “È moralmente lecito produrre e /o utilizzare embrioni umani viventi per la preparazione di ES”?

«La risposta è negativa» per le seguenti ragioni.

1. Sulla base di una corretta e completa analisi biologica, l’embrione umano vivente è - a partire dalla fusione dei gameti - un *soggetto umano* con una ben definita identità, il quale incomincia da quel punto il suo proprio *coordinato, continuo e graduale sviluppo*, tale che in nessuno stadio ulteriore può essere considerato come un semplice accumulo di cellulei[xiv].

2. Ne segue che: come «*individuo umano*» ha *diritto* alla sua propria vita; e, perciò, ogni intervento che non sia a favore dello stesso embrione, si costituisce come atto lesivo di tale diritto. La teologia morale ha da sempre insegnato che nel caso dello «*jus certum tertii*» il sistema del probabilismo non è applicabileii[xv].

3. Pertanto, l’ablazione della massa cellulare interna (ICM) della blastociste, che lede gravemente e irreparabilmente l’embrione umano, troncandone lo sviluppo, è un atto *gravemente immorale* e, quindi, *gravemente illecito*.

4. *Nessun fine ritenuto buono*, quale l’utilizzazione delle cellule staminali che se ne potrebbero ottenere per la preparazione di altre cellule differenziate in vista di pro-cedimenti terapeutici di grande aspettativa, *può giustificare tale intervento*. Un fine buono non rende buona un’azione in se stessa cattiva.

5. Per un cattolico, tale posizione è confermata dal Magistero esplicito della Chiesa che, nella enciclica *Evangelium Vitae* - riferendosi anche alla Istruzione *Donum Vitae* della Congregazione per la Dottrina della Fede - afferma: “La Chiesa ha sempre insegnato, e tuttora insegna, che al frutto della generazione umana, dal primo momento della sua esistenza, va garantito il rispetto incondizionato che è moralmente dovuto all’essere umano nella sua totalità e unità corporale e spirituale: «l’ essere umano va rispettato e trattato come una persona fin dal suo concepimento e, pertanto, da quello stesso momento gli si devono riconoscere i diritti della persona, tra i quali anzitutto il diritto inviolabile di ogni essere umano innocente alla vita»” (n.60)iii[xvi].

Il **secondo problema etico** può essere formulato così: È moralmente lecito eseguire la cosiddetta «*clonazione terapeutica*» attraverso la produzione di embrioni umani e la loro successiva distruzione per la produzione di ES?

«La risposta è negativa» per la seguente ragione:

Ogni tipo di clonazione terapeutica, che implichi necessariamente la produzione di embrioni umani e la susseguente distruzione degli embrioni prodotti, al fine di ottenerne cellule staminali, è illecita; poiché, si ricade nel problema etico precedentemente esposto, il quale non può avere che una risposta negativa.

Il **terzo problema etico** può essere formulato così: *È moralmente lecito utilizzare le ES, e le cellule differenziate da quelle ottenute, eventualmente fornite da altri ricercatori o reperibili in commercio?*

«La risposta è negativa» poiché:

al di là della condivisione, formale o meno, dell'intenzione moralmente illecita dell'agente principale, nel caso in esame, c'è una cooperazione materiale prossima da parte del produttore o fornitore.

**In conclusione**, appare evidente la serietà e la gravità del problema etico aperto dalla volontà di estendere al campo umano la produzione e/o l'uso di embrioni umani anche in una prospettiva umanitaria.

Il dato, ormai accertato, della possibilità di utilizzare **cellule staminali adulte** per raggiungere le stesse finalità che si intenderebbe raggiungere con le cellule staminali embrionali - anche se si richiedono molti ulteriori passi prima di vederne chiari e definitivi risultati - indica questa come la via più ragionevole e umana da percorrere per un corretto e valido progresso in questo nuovo campo che si apre alla ricerca e a promettenti applicazioni terapeutiche. Queste rappresentano, senza dubbio, una grande speranza per una notevole parte di persone sofferenti.

## **2. Dichiarazione di Helsinki - Principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani (ultima versione - 2008)**

### **A. Introduzione**

1. L'Associazione Medica Mondiale ha elaborato la Dichiarazione di Helsinki come dichiarazione di principi etici che forniscano una guida per i medici e per gli altri partecipanti ad una ricerca medica che coinvolge soggetti umani. La ricerca medica che coinvolge soggetti umani include la ricerca su materiale umano identificabile o su altri dati identificabili.

2. E' dovere del medico promuovere e salvaguardare la salute delle persone. Le sue conoscenze e la sua coscienza sono finalizzate al compimento di questo dovere.

3. La Dichiarazione di Ginevra dell'Associazione Medica Mondiale impegna il medico con le parole "La salute del mio paziente sarà la mia preoccupazione principale", e il Codice Internazionale di Etica Medica dichiara che "Un medico dovrà agire solo nell'interesse del paziente quando fornisca una cura medica che possa avere l'effetto di indebolire lo stato fisico e mentale del paziente".

4. Il progresso medico è fondato sulla ricerca la quale a sua volta si deve basare in qualche misura su una sperimentazione che coinvolga soggetti umani.

5. Nella ricerca su soggetti umani, le considerazioni correlate con il benessere del soggetto umano devono avere la precedenza sugli interessi della scienza e della società.

6. Lo scopo primario della ricerca medica che coinvolga soggetti umani è quello di migliorare le procedure preventive, diagnostiche e terapeutiche e di comprendere l'eziologia e la patogenesi della malattia. Anche i più comprovati metodi preventivi, diagnostici e terapeutici devono continuamente essere messi in discussione mediante la ricerca sulla loro efficacia, efficienza, accessibilità e qualità.

7. Nella pratica medica corrente e nella ricerca medica, la maggior parte delle procedure preventive, diagnostiche e terapeutiche implicano rischi ed aggravii.

8. La ricerca medica è sottoposta agli standard etici che promuovono il rispetto per tutti gli esseri umani e proteggono la loro salute e i loro diritti. Alcuni soggetti di ricerca sono vulnerabili e richiedono una speciale protezione. Devono essere riconosciuti le particolari necessità di coloro che sono economicamente e medicalmente svantaggiati. Una speciale attenzione è pure richiesta per coloro che non possono dare o che rifiutano il consenso personale, per coloro che possono essere esposti a dare il consenso sotto costrizione, per coloro che non beneficranno personalmente dalla ricerca e per coloro per i quali la ricerca è associata alla cura.

9. I ricercatori devono essere al corrente dei requisiti etici, giuridici e regolatori della ricerca sui soggetti umani, sia i requisiti nazionali sia quelli internazionali, ove applicabili. Nessun requisito nazionale di



natura etica, giuridica o regolatoria deve poter ridurre o eliminare alcuna delle protezioni per i soggetti umani esposte in questa Dichiarazione.

## **B. Principi basilari per tutta la ricerca medica**

10. Nella ricerca medica è dovere del medico proteggere la vita, la salute, la riservatezza e la dignità del soggetto umano.

11. La ricerca medica che coinvolge soggetti umani deve essere conforme ai principi scientifici universalmente accettati e deve essere basata su una approfondita conoscenza della letteratura scientifica, di altre rilevanti fonti di informazione, e su un'adeguata sperimentazione in laboratorio e, ove appropriato, sull'animale.

12. Un'appropriata cautela deve essere posta nella conduzione di ricerche che possano incidere sull'ambiente, e deve essere rispettato il benessere degli animali utilizzati per la ricerca.

13. Il disegno e l'esecuzione di ogni procedura sperimentale che coinvolga soggetti umani devono essere chiaramente descritti in un protocollo di sperimentazione. Tale protocollo deve essere sottoposto ad esame, commenti, orientamenti e, dove previsto, all'approvazione da parte di un comitato etico di revisione appositamente istituito, che deve essere indipendente dal ricercatore, dallo sponsor e da qualsiasi altro tipo di indebita influenza. Questo comitato indipendente deve essere conforme alle leggi ed ai regolamenti della nazione in cui la sperimentazione è condotta. Il comitato ha titolo per monitorare i trial in corso. Il ricercatore ha l'obbligo di fornire le informazioni di monitoraggio al comitato, specialmente quelle relative agli eventi avversi seri. Il ricercatore deve anche sottoporre al comitato, per la revisione, le informazioni relative a finanziamento, sponsor, appartenenze a istituzione, altri potenziali conflitti di interesse e incentivi per i soggetti di sperimentazione.

14. Il protocollo di ricerca deve sempre contenere una esposizione delle considerazioni etiche implicate e deve recare l'indicazione di conformità con i principi enunciati nella presente Dichiarazione.

15. La ricerca biomedica che coinvolge soggetti umani deve essere condotta solo da persone scientificamente qualificate e sotto la supervisione di un medico competente sul piano clinico. La responsabilità nei confronti del soggetto umano deve sempre ricadere sul personale medico qualificato e mai sul soggetto della ricerca, anche se questi ha dato il proprio consenso.

16. Ogni progetto di ricerca medica che coinvolga soggetti umani deve essere preceduto da un'attenta valutazione dei rischi e degli aggravii prevedibili in rapporto ai benefici attesi per il soggetto stesso o per altri. Ciò non preclude la partecipazione di volontari sani ad una ricerca medica. Il disegno di tutti gli studi deve essere pubblicamente disponibile.

17. I medici devono astenersi dall'intraprendere progetti di ricerca che coinvolgano soggetti umani a meno che non siano sicuri che i rischi implicati siano stati adeguatamente valutati e possano essere controllati in modo soddisfacente. I medici devono interrompere ogni ricerca se i rischi si presentano superiori ai potenziali benefici o se si è raggiunta già una prova definitiva di risultati positivi e benefici.

18. La ricerca medica che coinvolga soggetti umani deve essere condotta solo se l'importanza dell'obiettivo prevalga sui rischi e gli aggravii connessi per il soggetto. Ciò è particolarmente importante quando i soggetti umani sono volontari sani.

19. La ricerca medica è giustificata solo se vi è una ragionevole probabilità che le popolazioni in cui la ricerca è condotta possano beneficiare dei risultati della ricerca.

20. I soggetti devono essere volontari e partecipare informati al progetto di ricerca.

21. Il diritto dei soggetti di sperimentazione alla salvaguardia della loro integrità deve essere sempre rispettato. Deve essere adottata ogni precauzione per rispettare la privacy del soggetto, la riservatezza sulle informazioni relative al paziente e per minimizzare l'impatto dello studio sulla integrità fisica e mentale del soggetto e sulla sua personalità.

22. In ogni ricerca su esseri umani ciascun potenziale soggetto deve essere adeguatamente informato degli scopi, dei metodi, delle fonti di finanziamento, di ogni possibile conflitto di interessi, della appartenenza istituzionale del ricercatore, dei benefici previsti e dei rischi potenziali connessi allo studio, nonché dei fastidi che esso potrebbe comportare. Il soggetto deve essere informato del diritto di astenersi dal partecipare allo studio o della possibilità di ritirare il consenso alla partecipazione in qualsiasi momento senza ritorsioni. Solo dopo essersi assicurato che il soggetto abbia compreso le informazioni, il medico deve ottenere dal soggetto il consenso informato, liberamente espresso, preferibilmente in forma scritta.

Se il consenso non può essere ottenuto per iscritto, deve essere formalmente documentato e testimoniato un consenso non scritto.

23. Nell'ottenere il consenso informato al progetto di ricerca, il medico deve essere particolarmente attento quando il soggetto si trovi in una condizione di dipendenza nei suoi confronti o possa sentirsi costretto a dare il consenso. In questo caso il consenso informato deve essere ottenuto da un altro medico che conosca bene la ricerca ma non sia coinvolto in essa e che sia completamente indipendente nella relazione col soggetto.

24. Per un soggetto di ricerca che sia legalmente, fisicamente o mentalmente incapace di dare il consenso, o per un minore legalmente incapace, il ricercatore deve ottenere il consenso informato dal tutore legale, in accordo con la legislazione specifica. Questi gruppi di soggetti non devono essere inclusi in una ricerca a meno che la ricerca stessa non sia necessaria per promuovere la salute della popolazione rappresentata e tale ricerca non possa essere invece attuata su persone legalmente capaci.

25. Quando un soggetto giudicato legalmente incapace, come un minore, sia capace di dare un assenso alla decisione di partecipare in una ricerca, lo sperimentatore deve ottenere tale assenso in aggiunta a quello del tutore legale.

26. La ricerca su individui dai quali non sia possibile ottenere un consenso, incluso quello rappresentato o anticipato, deve essere attuata solo se la condizione fisica o mentale che impedisce di ottenere il consenso è una caratteristica necessaria della popolazione in studio. Le ragioni specifiche per coinvolgere soggetti di ricerca che si trovino in condizioni tali da renderli incapaci di dare un consenso informato devono essere dichiarate nel protocollo di sperimentazione per l'esame e l'approvazione da parte del comitato di revisione. Il protocollo deve dichiarare che il consenso a rimanere nella ricerca sarà ottenuto non appena possibile da parte dello stesso soggetto o da un rappresentante legalmente autorizzato.

27. Sia gli autori sia gli editori hanno obbligazioni etiche. Nella pubblicazione dei risultati della ricerca gli sperimentatori sono obbligati a salvaguardare l'accuratezza dei risultati. Sia i risultati negativi sia quelli positivi devono essere pubblicati o resi in qualche modo pubblicamente disponibili. Le fonti del finanziamento, l'appartenenza istituzionale ed ogni possibile conflitto di interessi devono essere dichiarati nella pubblicazione. Relazioni di sperimentazioni non conformi con i principi fissati in questa Dichiarazione non devono essere accettati per la pubblicazione.

### **C. Principi aggiuntivi per la ricerca medica associata alle cure mediche**

1. Il medico può associare la ricerca medica con le cure mediche solo con il limite che la ricerca sia giustificata da un potenziale valore preventivo, diagnostico o terapeutico. Quando la ricerca medica è associata con le cure mediche si applicano degli standard addizionali per proteggere i pazienti che sono soggetti di ricerca.

2. I benefici, i rischi, gli aggravamenti e l'efficacia di un nuovo metodo devono essere valutati in confronto con quelli dei migliori metodi preventivi, diagnostici e terapeutici attualmente in uso. Ciò non esclude l'impiego di placebo, o l'assenza di trattamento, negli studi dove non esistono metodi comprovati di prevenzione, diagnosi o terapia.

3. A conclusione dello studio, ad ogni paziente entrato nello studio deve essere assicurato l'accesso ai migliori metodi preventivi, diagnostici e terapeutici di comprovata efficacia identificati dallo studio.

4. Il medico deve informare pienamente il paziente di quali aspetti della cura sono correlati con la ricerca. Il rifiuto di un paziente a partecipare in uno studio non deve mai interferire con la relazione medico-paziente.

5. Nel trattamento di un paziente, laddove non esistano comprovati metodi preventivi, diagnostici e terapeutici o questi siano stati inefficaci, il medico, con il consenso informato del paziente, deve essere libero di usare mezzi preventivi, diagnostici e terapeutici non provati o nuovi, se a giudizio del medico essi offrono speranza di salvare la vita, ristabilire la salute o alleviare la sofferenza. Laddove possibile, tali mezzi dovrebbero essere fatti oggetto di una ricerca disegnata per valutare la loro sicurezza ed efficacia. In tutti i casi, le nuove informazioni devono essere registrate e, dove opportuno, pubblicate. Tutte le altre linee-guida di questa Dichiarazione devono essere seguite.

### **3. Progetto Genoma: implicazioni etico giuridiche (articolo di Prof. Mario Palmaro; Istituto di filosofia del diritto Università degli Studi di Milano in [www.portaledibioetica.it/documenti/000334/000334.htm](http://www.portaledibioetica.it/documenti/000334/000334.htm))**

Com'è noto, nel 1986 - esattamente 15 anni fa - Renato Dulbecco lanciava dalle pagine della rivista Science l'idea di procedere alla mappatura e al sequenziamento completo del Genoma umano. Di lì a pochi mesi, il National Research Council (NRC) degli Stati Uniti istituisce un comitato che valuti la fattibilità del Progetto Genoma Umano. I lavori di questa commissione si concludono nel gennaio 1988, con la deliberazione da parte del NRC di stanziare 200 milioni di dollari l'anno per 15 anni a favore del Progetto. Nello stesso anno viene fondata un'organizzazione internazionale che coordini le iniziative nei vari Paesi che partecipano alla mappatura e al sequenziamento del genoma: questo organismo è l'HUGO, Uman Genome Organization.

A distanza di tre lustri, il Progetto è giunto al suo epilogo, almeno per quanto riguarda la conoscenza del sequenziamento del nostro genoma.

Può essere utile, a questo punto, tracciare un bilancio circa le caratteristiche di questo imponente progetto di ricerca: si tratta di vedere, in sintesi:

- a) Quali sono i benefici attesi dal Progetto Genoma
- b) Quali sono i rischi e i problemi di carattere etico-giuridico posti dal Progetto
- c) Quali sono i cambiamenti critici che il Progetto rischia di determinare nell'ambito della nostra società, a livello culturale, medico, antropologico.

#### **a) I BENEFICI**

I tremila scienziati che hanno lavorato a questa ricerca - e i loro finanziatori - avevano alcune aspettative interessanti, connesse alla conoscenza del patrimonio genetico umano. Ricordiamo le principali:

1. Possibilità di individuare i geni delle malattie ereditarie
2. Conseguente possibilità di procedere alla geneterapia
3. Connesso sviluppo dell'industria farmaceutica nella preparazione di farmaci concepiti sulla base della geneterapia.
4. Realizzazione di un archivio internazionale di tutte le basi azotate che compongono il genoma umano
5. Uso criminologico dei dati disponibili, per l'individuazione di un colpevole di reato, grazie a tracce "genetiche" lasciate sul luogo del delitto.
6. Uso nell'ambito dell'igiene e sicurezza dei luoghi di lavoro, circa la scoperta di eventuali predisposizioni a malattie professionali legate all'ambiente in cui si opera.

Sembra opportuno sottolineare che alcune fra queste ipotesi, sono soltanto applicazioni "sperate" o previste: il che significa che alcune di esse potrebbero non essere mai realizzate. D'altra parte, va detto anche che Progetto Genoma potrebbe determinare conseguenze oggi non previste, legate a sviluppi o applicazioni che attualmente non riusciamo a intravedere.

#### **b) RISCHI E PROBLEMI ETICO-GIURIDICI**

Quando - nel febbraio 2001- gli scienziati hanno preannunciato che di lì a poche ore avrebbero diffuso pubblicamente i risultati della ricerca sul sequenziamento del genoma umano, il mondo della comunicazione è entrato in fibrillazione: le agenzie di stampa hanno iniziato a diffondere una fitta serie di comunicati per preparare l'opinione pubblica al grande evento. Sembra estremamente interessante citare qui un passaggio tratto da un lancio dell'agenzia Ansa del 12 febbraio 2001 (ore 12:20), che recita testualmente: "Conoscere il numero dei geni e la loro posizione vuol dire avere le coordinate per cominciare un viaggio senza precedenti alla ricerca delle istruzioni necessarie a costruire un essere umano". Come si vede, che piaccia o meno a coloro che hanno tanto lavorato per la realizzazione del Progetto Genoma, esso porta in sé stesso alcuni elementi inquietanti, che devono stimolare un'attenta riflessione bioetica circa i prevedibili - ma anche imprevedibili - usi distorti o immorali del Progetto. Vediamo in sintesi quali sono i principali problemi giuridici che Progetto Genoma potrebbe determinare di qui a qualche tempo:

### ***1. Tra diagnosticare e curare c'è di mezzo il mare***

L'opinione pubblica è stata scarsamente informata intorno alla profonda differenza che - nel campo della genetica - esiste tra la diagnosi di una patologia, e la cura da attuare una volta che sia nota la causa della malattia medesima. Ora, il Progetto Genoma ci metterà nelle condizioni di scoprire una serie impressionante di dati - prima sconosciuti - che serviranno a individuare, attraverso un processo di indagine a sua volta complesso e faticoso, le cause genetiche di molte malattie. Ma, una volta scoperto tutto ciò, non saremo affatto in grado di "curare" automaticamente la patologia genetica individuata. Forse occorreranno decenni prima di riuscire a intervenire in maniera efficace; o forse - chissà - scopriremo che determinate anomalie genetiche non possono essere sanate dall'uomo.

In altre parole, Progetto Genoma introduce nello scenario attuale una "forbice" molto ampia tra le malattie che potremo diagnosticare, e quelle che potremo curare. Ciò significa che ogni persona potrà scoprire con una certa precisione la propria predisposizione a determinate malattie, ma quasi mai potrà fare qualcosa per evitare di ammalarsi.

### ***2. La tentazione eugenetica***

Questa situazione amplifica una tentazione - già presente nella nostra società, ma ancora considerata negativamente dal punto di vista morale - cioè quella eugenetica: poiché saremo in grado di scoprire con sempre maggiore precisione i "portatori" di malattie genetiche, ma non saremo - in genere - capaci di eliminarle, qualcuno suggerirà di eliminare il paziente "geneticamente" tarato. Ciò consentirà di evitare al sistema sanitario costi di cura, e eviterà la trasmissione della malattia ai discendenti del soggetto "tarato". Si tratta, non v'è dubbio, di una prospettiva aberrante. E che tuttavia già si attua disinvoltamente attraverso la diagnosi prenatale. Con Progetto Genoma, sarà ora possibile non solo scoprire le patologie già in atto nel nascituro, ma anche quelle che egli porta scritte in sé e che si manifesteranno quando sarà adulto. Una mentalità eugenetica avrà così il sopravvento sulla considerazione del diritto alla vita di ogni essere umano, anche se portatore di una malattia.

### ***3. L'impatto umano sul paziente***

Esistono malattie molto gravi - come la Corea di Huntington - che restano latenti nel paziente per moltissimo tempo, e che poi si manifestano in genere dopo il compimento dei quarant'anni. Ora, il Progetto Genoma potrebbe permettere a una persona di scoprire a trent'anni che - certamente e fuori da ogni ragionevole dubbio - di lì a una decina d'anni verrà colpito da un male terribile, che non è curabile. Qui si delineano immediatamente alcune questioni molto gravi, che hanno riflessi morali e giuridici: il paziente è obbligato a conoscere il suo, drammatico, futuro? chi ha il diritto di sapere nella cerchia dei suoi familiari? e il suo datore di lavoro, dovrà essere informato? e se si tratta di un minorenne? Inoltre: quale reale vantaggio può venire al singolo - e alla società - dalla possibilità di conoscere con anticipo la data quasi certa della propria morte? Psicologicamente, l'impatto sul paziente può essere devastante: al punto che lo stesso dibattito sull'eutanasia potrebbe arricchirsi di una nuova, drammatica appendice: il diritto a ottenere la "morte pietosa" da parte di coloro che, pur essendo "attualmente" sani, hanno perso ogni interesse alla vita dopo aver saputo che la morte arriverà in una certa data e con certe caratteristiche.

### ***4. La discriminazione sul posto di lavoro e nella società***

Le potenzialità predittive di Progetto Genoma, in assenza di cure efficaci, potrebbe diventare un terribile strumento discriminatorio in ambito lavorativo: le aziende potrebbero chiedere, in sede di assunzione, in luogo della dichiarazione di "sana e robusta costituzione", le risultanze dell'analisi del Dna del candidato: l'assunzione scatterebbe soltanto se il genoma rivelasse informazioni tranquillizzanti sulle previsioni di salute per i prossimi quarant'anni, o l'assenza di predisposizioni a malattie professionali legate all'attività da svolgere. Analoga discriminazione potrebbe essere attuata rispetto ad altri significativi diritti umani: pensiamo alla stessa battaglia politica fra candidati di opposte fazioni, nella quale si potrebbe arrivare al punto di esigere la pubblicazione della mappatura del proprio antagonista, escludendo così di fatto dalla "eleggibilità attiva" coloro che abbiano una malattia genetica latente.

### ***5. La discriminazione nel campo assicurativo***

Questa ipotesi è tutt'altro che remota, e si riferisce alla possibilità che le compagnie assicurative condizionino l'apertura di una posizione alla previa conoscenza di patologie future, grazie alla "lettura" del patrimonio genetico del cittadino. Questo interesse delle assicurazioni si scontra:

a. con il diritto dell'assicurato a non conoscere, se non lo desidera, in anticipo le patologie cui andrà incontro

b. con il dovere delle assicurazioni di assumersi dei rischi, e non di escluderli con certezza, poiché altrimenti verrebbe meno l'alea che caratterizza la sostanza stessa di questo rapporto contrattuale

c. inoltre, il manifestarsi di una predisposizione in un futuro indeterminato è un tipico rischio che deve essere coperto dall'assicurazione

### **6. L'uso delle banche dati**

Una delle conseguenze più immediate di Progetto Genoma è la creazione di banche dati relative ai soggetti sottoposti a indagine. Queste banche dati dovrebbero essere disponibili soltanto per finalità scientifiche oppure per singoli provvedimenti motivati dell'autorità giudiziaria. Dovrebbero essere invece inaccessibili a privati, industrie, banche, assicurazioni. Ma è del tutto evidente come siano proprio questi ultimi soggetti ad avere un interesse economico alla creazione e consultazione di banche; e quindi, poiché la ricerca abbisogna di fondi ingenti, è facile prevedere come sia fortissima la tentazione di indagare il genoma umano proprio per poter "vendere" informazioni sul mercato che più le richiede: quello della farmaceutica, dell'assicurazione, dell'industria in genere.

### **7. L'allocazione delle risorse**

Il tema della destinazione delle risorse è un altro punto dolente di Progetto Genoma: secondo molti - come ricorda lo stesso Comitato nazionale per la bioetica nel documento "Progetto Genoma Umano" del 18 marzo 1994 - "le ingenti somme stanziare per il Progetto Genoma, potrebbero essere spese per ricerche forse meno spettacolari ma almeno altrettanto importanti da un punto di vista scientifico e medico". La migliore allocazione delle risorse è un tema destinato a diventare sempre più rilevante sul piano bioetico: poiché le risorse sono sempre insufficienti nella sanità, esse vanno spese oculatamente e secondo criteri che facciano salvo il diritto di ogni paziente ad essere curato nel migliore dei modi, secondo scelte di priorità legate alla gravità della patologia, e non alla "qualità della vita" di cui gode il malato.

Siamo certi che i fondi usati per Progetto Genoma non potevano essere spesi per portare cure immediate o per svolgere ricerche i cui risultati sarebbero applicabili in tempi rapidi ai malati?

## **c) CAMBIAMENTI CRITICI A LIVELLO CULTURALE, MEDICO, ANTROPOLOGICO.**

Se ne possono indicare almeno tre:

### **1. Incremento del riduzionismo biologico**

In altre parole, si tende sempre più a ridurre l'uomo a "un fascio di funzioni"; nella fattispecie, l'idea sottintesa al Progetto è che "l'uomo è il suo genoma". Secondo lo scienziato Giuseppe Sermoniti "Esiste oggi un mito da sfatare: che la vita sia nel Dna, tutta nel Dna, nient'altro che nel Dna". Gli stessi risultati del Progetto Genoma sembrano smentire questa impostazione meccanicistica, nel momento in cui si è scoperto che i geni sono molto meno numerosi del previsto: non 100.000 come ci si aspettava ma tra i 28 e i 40mila; appena il triplo rispetto ai 13.000 del moscerino (la *Drosophila*), quasi un terzo in più di una piantina (l'*Arabidopsis thaliana*), e circa il doppio rispetto al verme *Caenorhabditis elegans*. Insomma: se l'uomo è così intrinsecamente diverso da tutti gli animali, non lo deve a una questione di chimica genetica: oltre al genoma c'è di più...

### **2. Delirio di onnipotenza scientifica**

Il Progetto Genoma è spesso inteso come un simbolo del dominio della scienza sull'uomo; della possibilità di sostituirsi al Creatore per fare ciò che il "mercato" chiede o ritiene più vantaggioso. Sempre, ci mancherebbe, in nome del progresso.

### **3. Medicina soltanto preventiva**

Rischia di affermarsi sempre più una nuova idea di medico, che diagnostica grazie a strumenti sempre più sofisticati - magari inducendo il paziente a sottoporsi ad analisi in quantità industriale - ma del tutto disimpegnato sul piano della cura e dell'assistenza del malato. In altri termini: se si riesce a prevenire il male, bene; altrimenti, è sempre troppo tardi, troppo faticoso curare, troppo costoso, inutile, perfino dannoso.

---